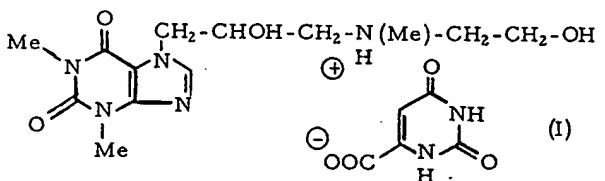


217-203  
 424-253  
 AU 125 47807

DT 2659241  
 JUL 1978

DT 197807

49939A/28 KLOSA J 23.12.76-DT-659241 (06.07.78) A61k-31/52 C07d-239/54 C07d-	B02 C02 D21	KLOS/ 23.12.76 *DT 2659-241	BC(4-A6, 7-D12, 12-C6, 12-E1, 12-H3) D(3-G1, 8-B). 5 41
Xanthinol orotate - used as pharmaceutical e.g. to promote blood circulation or mental alertness, as a cosmetic or in veterinary medicine			unlimited periods. (I) itself is stable (I) can be combined with other active ingredients e.g. clofibrate, or painkillers e.g. acetyl salicylic acid or stimulants e.g. caffeine.
Xanthinol orotate of formula (I) is new			PREPARATION
			(I) can be prepd. by molecular reaction between xanthinol and orotic acid, opt. in a solvent or diluent.
USES/ADVANTAGES			EXAMPLE
(I) can be used as a pharmaceutical in cosmetics and in veterinary medicine. (I) promotes blood circulation, the mental alertness of humans and the ability of rats to learn. (I) lowers the fat level of blood and restricts the general regeneration process of cells without having any harmful effects. The toxicity of (I) is practically negligible. Suitable therapeutic doses are 50-1000 (pref. 200) mg. (I) is soluble in water (cf. other orotic acid salts which are sparingly soluble) and solns. of up to 20% can be stored for			27.8 g xanthinol were dissolved in 100 ml MeOH and the soln heated to b.pt. after which 15.6 g anhydrous (but in the water contg. form) orotic acid added in portions. The first portions dissolved immediately; subsequent portions dissolved less readily. After boiling 30 min. the soln. was filtered and the residue discarded. 44 g (I) pptd. from the filtrate, was filtered off, washed with acetone and dried at 30-40°C (I) had m.pt. 172-174°C and the melt was colourless. (7pp967). 49939A DT2659241

BEST AVAILABLE COPY

⑤

Int. Cl. 2:

**C 07 D 473/06**

⑱ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 239/54

A 61 K 31/52

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**DE 26 59 241 A 1**

⑪

# **Offenlegungsschrift 26 59 241**

⑫

Aktenzeichen:

P 26 59 241.6

⑬

Anmeldetag:

23. 12. 76

⑭

Offenlegungstag:

6. 7. 78

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

⑤④

Bezeichnung:

Xanthinol-Orotat

⑦①

Anmelder:

Klosa, Josef, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 1000 Berlin

⑦②

Erfinder:

gleich Anmelder

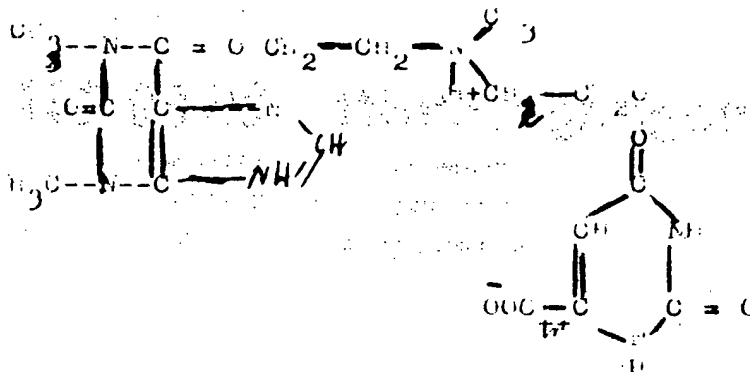
**BEST AVAILABLE COPY**

**DE 26 59 241 A 1**

2659241

Patentansprüche

1) Xanthinol-Crotat der Konstitution



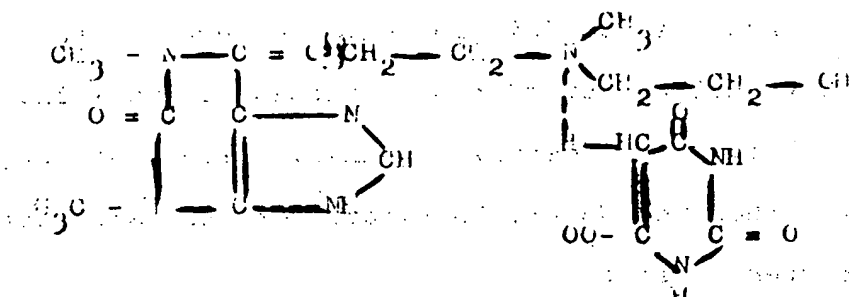
- 2) Herstellung gemäß Anspruch 1 aus Xanthinol und Crottsäure gegebenenfalls in einem Lösungs- oder Verdünnungsmittel.
- 3) gemäß Anspruch 1, Verwendung von Xanthinol-Crotat in pharmazeutischen und kosmetischen Mitteln und Zubereitungen für sich allein oder in Kombinationen mit bekannten Wirkstoffen.
- 4) nach Anspruch 1, Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen für die human- und Veterinär-Medizin.
- 5) nach Anspruch 1, als Bestandteil in kosmetischen Spezialitäten.

809827/0309

BEST AVAILABLE COPY

## Xanthinol - Orotat

Die Erfindung umfaßt Xanthinol-Orotat der Konstitution:



seine Herstellung, Verwendung als Arzneimittel, Kosmetikum und in der Veterinärmedizin.

Es ist an sich bekannt, Salze der Orotsäure mit Basen herzustellen. Jedoch sind solche Salze in Wasser entweder schwer bis unlöslich oder sie lösen sich mit alkalischer Reaktion, so daß deren Verwendung von Natur aus Grenzen gesetzt werden.

Demgemäß wurde gefunden, daß das erfindungsgemäße Xanthinol-Orotat in Wasser gut löslich ist. Die Lösungen sind bis zu etwa 20 % unbegrenzt haltbar, was an sich für die therapeutische Verwendung nicht ganz notwendig ist, wohl aber für die Zubereitung von kosmetischen Präparaten, aber auch pharmazeutisch anwendbaren Lösungen für den äußerlichen Gebrauch.

Solche Lösungen existieren noch nicht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Substanz. Sie wirkt zunächst hink durchblutungsfördernd, fördert die geistige Regsamkeit beim Menschen, den Lerneffekt bei Ratten. Xanthinol-Orotat setzt Blutfett herab und bedingt diesen allgemeinen Regenerationsprozeß der Zellen, ohne daß schädliche Einflüsse auftreten. Die Toxizität ist gering und praktisch zu vernachlässigen.

Die Herstellung des Xanthinol-Orotats erfolgt nach an sich bekannten Verfahrensmethoden durch molekularen Umsatz von Xanthinol mit Orotsäure, gegebenenfalls in einem Lösungs- oder Verdünnungs-

2659241

mittel. Das erhaltene Xanthinol-Orotat ist stabil.

Als Dosis für die therapeutischen Verwendungen können 50 bis 1.000 mg angesetzt werden, zweckmäßig 200 mg. Die Zubereitung erfolgt nach konventionellen Methoden der Galenik: in Kapseln, Tabletten, Lösungen, Getränken, Medizinalweinen, Sirups, Salben, Cremes, Wässern, Zapichen und dergl. In dieser Hinsicht sind der Erfindung keine Grenzen gesetzt.

Das erfindungsgemäße Xanthinol-Orotat kann mit anderen Wirkstoffen, z.B. Cloribrat oder Schmerzstillungsmitteln, insbesondere Azetylsalicylsäure u.ä. oder mit Belebungsmitteln, wie Coffein, kombiniert werden. Solche Kombinationen, die den erfindungsgemäßen Wirkstoff enthalten, sind keine Grenzen gesetzt.

Es soll an einigen Beispielen eine vorteilhafte Herstellung der erfindungsgemäßen Substanz, sowie ihre galenischen und kosmetischen Zubereitungen, gezeigt werden.

Beispiel 1 :

27,8 g Xanthinol werden in ca 100 ml Methanol oder allgemein der zu gebrauchenden Menge gelöst. Die Lösung wird zum Sieden erhitzt und hierauf wird 15,6 g wasserfreie aber die entsprechende Menge wasserhaltige Orotsäure portionsweise zugefügt. Die Anfangsportionen der Orotsäure lösen sich sofort klar auf, dann erfolgt die Auflösung schwieriger. Nach 30 Minuten Kochzeit wird filtriert. Der Rückstand wird verworfen. Aus dem Filtrat scheiden sich ca 44 g Xanthinol-Orotat aus, die abgesaugt, mit Aceton gewaschen und bei 30 bis 40°C getrocknet werden.  $mp$ : 172/174°C. Schmelze farblos.

1 ml lösen sich in 5 ml Wasser bei gewöhnlicher Temperatur glatt auf.

$pH$  4 - 5. Durch Zusatz von HCl auf  $pH$  1 - 7 fällt Orotsäure aus.

809827/0309

BEST AVAILABLE COPY

2659241

Beispiel 2 - Tabletten.

Xanthinol-Crotat	100 mg
Mannit	90 mg
Weizenstärke	80 mg
Kolloidale Kieselsäure	30 mg
Polyvinylpyrrolidon	80 mg
Talkum	15 gm
Magnesiumstearat	<u>5 mg</u>
	300 mg

Xanthinol-Crotat wird mit Mannit, der kolloidalen Kieselsäure und der Hälfte der Weizenstärke vermischt. Die Mischung wird gesiebt und mit einer wässrig-alkoholischen Lösung von Polyvinylpyrrolidon ~~gr~~knetet, so daß eine plastische Masse entsteht. Diese wird getrocknet, gepulvert und wiederum durch ein Sieb getrieben, so- dann wird das Pulver granuliert. Das trockene Granulat wird noch- mals gesiebt. Nun werden die restlichen Weizenstärke, Talkum und Magnesiumstearat zugefügt und die Mischung zu Tabletten im Gewicht zu 300 mg gepresst.

Beispiel 3 : - Kapseln.

Xanthinol-Crotat	200 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Lactose	<u>195 mg</u>
	400 mg.

Beispiel 4 : Ampullen.

Xanthinol-Crotat	300 mg
Natriumchlorid	10 mg
Wasser	5 ml

BEST AVAILABLE COPY

2659241

Der Wirkstoff wird mit Natriumchlorid in heißem Wasser gelöst und filtriert. Das klare Filtrat wird im Autoklaven sterilisiert und in Glasampullen abgefüllt.

Beispiel 5 : Suppositorien.

Xanthinol-Orotat	400 mg
Kakaobutter ad	2.000 mg

Herstellung in bekannter Weise.

Beispiel 6 : Crem-Shampoos.

Xanthinol-Orotat	500 mg
Natriumstearat	5 g
wasserfreies Natriumlaurylsulfat	30 g
Alkohol wasserfrei	140 ml
Propylenglykol	50 ml
Parfümstoff	3 g

Herstellung: Propylenglykol, Natriumstearat und Natriumsulfat werden unter Rühren auf 50 bis 60°C erwärmt, so daß das Natriumstearat schmilzt und eine vollständige Durchmischung erreicht ist. Man kühlt auf unter 50°C und setzt die Lösung von Xanthinol-nikotinat in Athanol und dem Parfümöl hinzu.

Diese Shampoocreme wirkt sowohl gegen die Fettigkeit der Haare, gegen Schuppen und reinigt das Gesicht. Es ruft eine mehrstündige Erfrischung und geistige Belebung hervor.

Beispiel 7 : Rasierwasser.

Xanthinol-Orotat	600 mg
benzylalkohol	5 ml
Phenyläthylalkohol	5 ml
Athanol	500 ml
Isopropanol	300 ml
Parfümöl	5 ml
Polyäthylenglykol	100 ml

809827/0309203

BEST AVAILABLE COPY

Wasser ad

1.000 ml

Herstellung erfolgt durch Lösen des Xanthinol-Orotats in den Alkoholen u. Zusatz der übrigen Stoffe.

Dieses Gesichtswasser reinigt die Haut, entfettet sie, stoppt die Entwicklung von Pickeln und Hautverunschönerungen und bewirkt eine geistige Frische nach 2 - 3maliger Anwendung, morgens, mittags und abends.

Beispiel 8 : Kombinationspräparat

(Tabletten oder Dragees).

Xanthinol-Orotat	200 mg
Acetylsalicylsäure	400 mg
Milchzucker	100 mg
Weizenstärke	50 mg
Polyvinylpyrrolidon	100 mg
Talkum	15 mg
Kolloidale Kieselsäure	<u>35 mg</u>
	900 mg.